

Er nevrofeedback effektiv behandling for symptomer ved AD/ HD?

En prosjektoppgave ved profesjonstudiet i medisin

Aina Mumbi
3/3/2011

Forord

Dette er en prosjektoppgave som er en del av profesjonsstudiet i medisin ved Universitet i Oslo. Bakgrunn for valg av tema for denne oppgaven er en personlig interesse for AD/HD og alternative behandlingsformer for denne lidelsen.

AD/HD er en av de vanligste psykiatriske lidelsen blant barn og ungdom. Det er en tilstand med et betydelig lidelsestrykk, med høy rate av komorbiditet som depresjon og angst, som kan gi vanskelige læringsforhold på skolen, og nedsetter evnen til å danne gode relasjoner, med følger – for de fleste – langt inn i voksen alder. De senere år har det vært et stort fokus på denne diagnosen, og diskusjonene har gått høyt i mange fora, både om diagnosens validitet, og om den økende medisineringsen av barn med AD/HD.

Ifølge SSB tar rundt 13.900 barn under 18 år daglig et legemiddel for behandling av AD/HD. Forbrukstallene har økt sterkt i løpet av de siste 10 årene; fra 0,7 definerte døgndoser(DDD) /1000 innbyggere/døgn i 1999, til 5,7 i 2008. Bivirkningene av medisinene er vel kjent og godt dokumentert, og alvorlige nok til at mange har funnet det vel verdt å undersøke andre behandlingsmetoder for AD/HD. I tillegg kommer det faktum at ikke alle har effekt av dagens medisinske behandling.

Mange legger stor vekt på og oppsøker i større grad psykososial intervensjon (PMT, foreldreskole, veiledning til skolen og nettverk, (kognitiv) adferdsterapi), men alternative behandlingsmetoder brukes også i økende grad: disse innbefatter diettmodifikasjon og mineraltilskudd, homøopati og akupunktur, og nevrofeedback

Nevrofeedback er mine øyne spesielt interessant fordi den markedsføres som et behandlingsalternativ med få eller ingen bivirkninger. Tiltaket har vist potensiale for å katalysere varige, positive endringer i symptombildet hos barn med AD/HD. Jeg ønsket derfor å undersøke hva slags kunnskap som finnes for nevrofeedback som et effektivt behandlingsalternativ for symptomer ved AD/HD.

En stor takk rettes til min veileder Michael Lensing ved Regionalt fagmiljø for autisme, AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

INNHALDSFORTEGNELSE

Tittelside
 Forord
 Innholdsfortegnelse
 Abstract

1.	INLEDNING	s 5
1.	AD/HD	s 5
2.	Nevrofeedback	s 7
3.	Problemstilling	s 9
4.	Oppgavens disposisjon	s 9
2.	METODE	s 10
2.1	Valg av metode	s 10
2.2	Fremgangsmåte	s 10
3.	RESULTATER	s 11
4.	DISKUSJON	s 13
4.1	De enkelte studier	s 13
4.1	Generell diskusjon	s 15
5.	OPPSUMMERING/KONKLUSJON	s 19
	Litteraturhenvisninger	s 20

ABSTRACT

Standard treatment for AD/HD in Norway and the world today consists of pharmacological and behavioural/cognitive intervention. Though pharmacological therapy has proven effective in alleviating some of the most debilitating symptoms of this disease, around twenty percent of patients experience disabling or intolerable side effects, or simply have no effect of medication. The use of neurofeedback for the amelioration of the symptoms of AD/HD has been studied and to a certain extent practised over a number of years. In this assignment I have sought to elucidate the scientific basis for viewing neurofeedback as an effective treatment for the symptoms of AD/HD.

A search of the literature yielded 9 articles that I found to be relevant within the limits I had set.

Neurofeedback was compared to 'waiting list' groups (i.e. no treatment), standard medical treatment, group therapy, a multimodal approach including medical treatment, a computerbased attention training program and a specially devised attention training programme.

All of the studies reported effect of treatment on at least one of the variables measured. However, only one study quantified the effect found, and here the effect found was medium ($ES = 0,6$). Most of the studies had limited sample size, and presented no information of test strength of their findings. Only one study was a randomised controlled trial.

Thus I conclude that the literature does not give sound evidence for the effectiveness of Neurofeedback as treatment for the symptoms of AD/HD. Further randomized, controlled studies, of a sturdy design and of sufficient statistical power, are needed to shed light on this matter.

Nevrofeedbackbehandling av AD/HD

1.0 INNLEDNING

1. AD/HD

AD/HD (attention deficit hyperactivity disorder) regnes i dag som en nevrologisk funksjonsforstyrrelse. Selv om diagnosekriteriene idag er basert på symptomer i form av adferd, er det evidens for at kjernesymptomene er assosiert med metabolske, sirkulatoriske og elektrofysiologiske avvik.

Overordnede organiseringsfunksjoner i sentralnervesystemet (CNS) er funnet endret på gruppenivå, og en forklaring på problemer med såkalte eksekutive funksjoner, som planlegging, strukturering, igangsetting og gjennomføring. Diagnosens kardinalsymptomer er oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og impulsivitet.

Symptomer debuterer i tidlige barneår, og kan for en stor del vedvare inn i ungdoms-, og voksenlivet (Barkley og Biederman, 1997). Hyperaktivitet avtar gjerne i løpet av barneårene, mens impulsivitet og særlig konsentrasjonsproblemer fortsetter å plage nær 70 % av de som diagnostiseres med AD/HD (Spenser, 2007). Det er vist stor komorbiditet med andre psykiatriske lidelser; barn med AD/HD lider oftere av stemningslidelse, angstlidelser og har oftere lærevansker og atferdsforstyrrelser enn andre barn (Biederman et al, 1991). De får også oftere problemer med rusmidler i ungdomstiden og voksen alder (Modigh et al, 1998).

Polanczyk (2007) angir en prevalens (hele verden) på rundt 6%.

Vi regner i Norge at 3 – 5 % av barn i skolealder fyller diagnosekriteriene for lidelsen. (Grøholt, 2001)

Ingen spesifikke biologiske tester eller billeddiagnostiske verktøy kan gi diagnosen, som baseres på et symptombilde og rapportert funksjonell svikt på mer enn en arena i barnets liv. I utredningen inngår innhenting av nøyaktig og detaljert utviklingshistorie, medisinsk undersøkelse for å avdekke såkalte soft signs og utelukke fysiologiske årsaker til oppførsel/ problemer, samt observasjon av atferd. Innhenting av opplysninger fra skole/barnehage gjøres helst vha standardiserte skjemaer, for eksempel Conners Vurderingsskala, Barkley HSQ/SSQ (Barkley og Murphy, 1998).

To diagnosesystemer er i dag i bruk; DSM-IV, som er diagnosemanualen til den amerikanske psykiaterforeningen, og ICD-10, som brukes i Norge og som er utarbeidet av Verdens helseorganisasjon. Den korrekte diagnostiske betegnelse etter ICD-10 er hyperkinetisk forstyrrelse. Begge krever varighet av symptomer i over 6 mnd, debut i tidlig alder (før fylte 7 år), og funksjonsnedsettelse på mer enn en arena.

Gutter diagnostiseres oftere med AD/HD enn jenter. Tallet varierer etter utvalget man studerer, og kan tyde på at jenter henvises til spesialisthelsetjenesten i mindre grad enn gutter. På gruppenivå er det funnet at jenter noe oftere rapporterer oppmerksomhetssvikt og konsentrasjonsvansker, hvilket kanskje i mindre grad har ført til hjelpesøking enn guttenes ofte mer utagerende, impulsiv og hyperaktiv oppførsel. Jenter som diagnostiseres med AD/

HD har også større risiko for å ha samtidige stemningsforstyrrelser og angst (Gershon, 2005, Biedeman et al, 1999).

Behandling har som mål å redusere symptombelastning, bedre funksjon i hverdagen, og forebygge eller begrense utvikling av tilleggsproblemer. AD/HD behandles i de fleste tilfeller medikamentelt. Medikamentell behandling er indisert når symptomer gir vesentlig funksjonsnedsettelse. Sentralstimulerende legemidler inneholdende metylfenidat eller amfetamin er godkjent for behandling av AD/HD hos barn i aldersgruppen 6-17 år. Omtrent 80 -90 % har effekt av sentralstimulerende legemidler: minsket uro, mindre impulsivitet og økt kognitiv fungering er begge nødvendig for at middelet skal regnes for effektivt. Dosering er individuell, og skal titreres nøye (Hermens et al, 2006). Kjente bivirkninger som i de fleste tilfeller er av forbigående karakter er nedsatt appetitt, senket stemningsleie og magesmerter, hodepine, irritabilitet, munntørrehet og innsøvningsproblemer. Lengde- og vektøkning kan avta og skal følges. Retrospektive studier indikerer at behandling med sentralstimulerende legemidler i enkelte tilfeller kan gi psykotiske symptomer (Cherland et al, 1999), og kardiovaskulær toksisitet er en uvanlig men fryktet bivirkning (Nissen, 2006).

Atomoksetin er en selektiv noradrenalinreopptakshemmer som også er godkjent for behandling av AD/HD hos barn. Legemidlet har vist bedre effekt enn placebo i kontrollerte forsøk, og effekt tilsvarende den av metylfenidat i studier som har sammenlignet disse. Bivirkningsprofilen er som ved metylfenidat (Myhr, 2006). Legemiddelet ble i 2005 satt under på Legemiddelverkets liste over legemidler under særskilt overvåkning, særlig med tanke på leverbivirkninger, emosjonell labilitet, fiendtlig atferd, selvmordsrelatert atferd og uventede kliniske hendelser. (se legemiddelverkets hjemmesider; http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16002.aspx)

Nonfarmakologiske behandlingsintervensjoner innbefatter ofte spesialpedagogisk tilrettelegging på skolen, (ekstrahjelp, mer tid, undervisning i mindre grupper) og psykososiale tiltak med grundig informasjon og forslag til tiltak til lærere og hjemmet med tanke på å optimalisere forholdene for god funksjon. Parent Management Training (PMT) er godt utprøvd og har vist effekt ved AD/HD med adferdsvansker, men tilbys per i dag ikke rutinemessig (Anderson, 2004, SINTEF-rapport). Støttetiltak som weekendhjem og støttekontakt, samt økonomiske støtteordninger (hjelpe- og grunnstønad) er aktuelt for noen familier.

Den presise etiologien ved AD/HD er ikke kjent. Som de fleste andre komplekse nevropsykiatriske lidelser tror vi idag at årsaken ligger i et interaksjon mellom genetiske faktorer, miljøfaktorer, nevrobiologiske (nevroanatomiske og nevrokjemiske) faktorer, og skader på sentralnervesystemet (neonatal hypoksi, eksponering for kjemikalier i svangerskapet). Under følger en kort oversikt:

Flere faktorer har etablert assosiasjon til AD/HD eller utvikling av AD/HD-liknende symptomer: ekstremt lav fødselsvekt (<1000 g), eksponering for rusmidler (narkotika og/eller alkohol) og røyking under svangerskapet, dårlige psykososiale forhold så som lav sosiøkonomisk status, psykisk sykdom hos mor, kriminalitet hos far, plassering i fosterfamilie.

Tvilling- og adopsjonsstudier har vist arvelighet, anslått til om lag 0,76 (Faraone et al, 2005), og AD/HD regnes som av de mest arvelige psykiatriske lidelsene. Genetisk forskning har implisert en rekke gener i AD/HDs etiologi. Gener involvert i syntese av reseptorer, transportmolekyler og enzymer som modifierer/endrer neurotransmitterne dopamin, norepineprin, epineprin og serotonin. (Biederman, 2005).

Mest relevant for denne oppgaven er imidlertid studier som viser endring i cerebral struktur og funksjon hos pasienter med AD/HD. SPECT og PET, funksjonell MR og MR spektroskopi, samt QEEG har vært brukt (Bush, Valera og Seidman, 2005). Man har kunnet vise nedsatt blodgjennomstrømning og glukoseomsetning, og endret elektrisk aktivitet i et relativt spesifikt mønster og i områder som er relatert til funksjonene som er affisert ved AD/HD: prefrontale cortex, premotorcortex, striatum, det limbiske system (Høvik og Plessen, 2001), og cerebellum (Kraina og Castellanos, 2006), Globalt sett ses lavere hjernevolum sammenlignet med alders- og kjønnsjusterte friske kontroller (Castellanos et al, 2002), med reduksjon av kortikal tykkelse.

2. **Neurofeedback**

Neurofeedback er basert på billedteknikk for å visualisere aktivitet i hjernens ytterste lag, cortex. Elektroencefalogram (EEG) brukes for å registrere elektrisk aktivitet i hjernen, i hvile og under utførelse av forskjellige oppgaver. Kvantitativ analyse (power spectral analysis, PSA) av EEG (QEEG) ekstraherer informasjon om visse typer hjernebølger, og muliggjør visualisering (brain mapping) av aktiviteten. De målte frekvensene er grovt assosiert med forskjellige mentale tilstander, se tabell 1

Eeg rytme	frekvens	Assosiert med mental tilstand:
delta	1-4	Ikke-REM søvn, dominerende frekvens hos spedbarn
theta	4-8	døsighet, dagdrømming, ved hypnose, ved innsovning/oppvåkning
alpha	8-13	Våkenhet, meditativ tilstand, dominerende med øynene lukket
SMR	12-15	Mentalt våken, fysisk avslappet
beta	13-21	Fokusert, vedvarende oppmerksomhet, problemløsning, lett engstelse, stress
høy beta/ gamma	20-32	Intens, engstelse, hypervigilance, viktig for læring
gamma	38-42	transcendentale tilstander

Tabell 1 Typer EEG-aktivitet

Det er godt dokumentert at overflate EEG er signifikant annerledes hos barn med AD/HD. (John et al, 1980, Monastra et al, 2001, Snyder og Hall, 2006). 85-90% viser kortikal hypoaktivering, og endring av ratio av de forskjellige hjernebølgene etter bestemte mønster: Forenklet kan man si at barn med AD/HD har overvekt av thetabølger i forhold til betabølger – det nevrobiologiske korrelat til adferd: tendens til dagdrømming, vanskeligheter med

konsentrasjon, nedsatt arbeidshukommelse.

Man kan fra dette forvente at endring av hjerneaktiviteten i retning av mer beta relativt til theta vil gi reduserte AD/HDsymptomer, og dette er rasjonalet bak utviklingen av neurofeedback som behandling for denne gruppen. Det er vist at medikamentell behandling gir en endring i EEG som motvirker det typiske AD/HD-bildet med høy relativ theta og lav beta som ses spesielt i frontale cortex (Hermes et al, 1995). Denne endringen er imidlertid begrenset til tiden medisinene virker i kroppen (state dependent).

Biofeedback er en prosess hvor man forsøker å bli bevisst forskjellige fysiologiske funksjoner ved hjelp av måleinstrumenter som gir informasjon om deres aktivitet, med det mål for øye å lære å kontrollere dem.

I neurofeedback, eller EEG biofeedback, er fokus på sentralnervesystemet og hjernen. QEEG kobles med et interaktivt instrument (en datamaskin, oftest et spill), som visualiserer hjernebølgene, gjerne med lyd. Pasienten skal så forsøke å oppnå et 'bedre' hjernebølgebilde, og belønnes for hver enhet tid han/hun klarer å opprettholde det forbedrede bildet. Et viktig element er å forsøke å bevisstgjøre pasienten om hvordan den endrede tilstanden oppleves, fysisk og mentalt, og slik legge kontroll av hjernebølgene innunder den aktive bevisstheten.

Forskjellige neurofeedbackprotokoller er i bruk. Den mest brukte er basert på Lubar sitt arbeid fra 1980-tallet, og her skilles det mellom aldersgruppene; hos barn opp til 14 år er fokus på å senke thetaaktivitet, hos ungdom fra 14 til 20 søker man å senke theta og øke beta og SMR. En annen, mye brukt protokoll er beskrevet av Othmer og Othmer (1992); her er målet å øke SMR og beta, uavhengig av alder. Undertrykkelse av theta eller høy beta er av sekundær betydning.

Et annet område innen neurofeedback er basert på opptrening av SCP, slow cortical potentials. Visualisering av kortikal eksitasjon og inhibisjon, relatert til oppmerksomhet og kognitiv funksjon, gir mulighet for opptrening til selvregulering. Metoden er spesielt mye undersøkt i Tyskland, og er brukt i flere av de referte studiene.

Det er diskusjoner om forskjellige subtyper av AD/HD bør behandles med forskjellige neurofeedbackprotokoller. Clarke et al (2001a) har vist at forskjellige subtyper av EEG korresponderer med de beskrevne undergrupper av AD/HD (Clarke et al, 2001). Flere av studiene jeg har valgt ut opererer med flere protokoller basert på symptombildet hos pasienten, men jeg skal ikke gå nærmere inn på dette her.

1.3 Problemstilling

Er neurofeedback effektiv behandling for symptomer ved AD/HD hos barn og ungdom?

Jeg har valgt å fokusere på behandling som har effekt på symptombildet ved AD/HD, og endringer i funksjon som vist ved psykometriske tester. Bruken av ordet 'effektiv' trenger en nærmere avklaring. 'Effectiveness', som kanskje best oversettes til virkningsfullhet, er et annet mål enn effekt, og legger i større grad vekt på en behandlingsmetodes virkning i en praktisk klinisk setting. Dette får konsekvenser for studiedesign og metodologiske rammer. Studier av effekt utføres under nøye kontrollerte betingelser, i kontrollerte, eksperimentelle studier. Studier av virkningsfullhet bruker virkelige klinikere og klienter, med forskjellige, ofte multiple, diagnoser og behov. Å oversette funn av god effekt av behandling, til effektiv behandling, er en av den evidensbaserte medisins store utfordringer.

I studier av adferdsterapeutiske intervensjoner er det ofte vanskelig å dokumentere spesifikk effekt av et tiltak, ettersom de aller fleste intervensjoner finner sted i en større sammenheng, og effekten av de forskjellige elementene vanskelig kan skilles fra hverandre.

Jeg har forsøkt å undersøke soliditeten til et utvalg av litteraturen som finnes om neurofeedback, og samtidig prøvd å belyse i hvilken grad de fører evidens for en eventuell spesifikk effekt av neurofeedbackbehandling.

1.3 Oppgavens disposisjon

Etter metodedelen vil jeg i oppgavens resultatdel oppsummere data fra søkerresultatet. Her vil innholdet i hver studie kort bli omtalt og oppsummert.

Videre vil jeg i oppgavens diskusjonsdel ta for meg innholdet i studiene og sette søkelys på deres validitet og relevans for problemstillingen.

Til slutt vil jeg gjøre et forsøk på oppsummering og konklusjon. Her vil det bli vurdert om de studiene som er funnet og gjennomgått har brakt lys til problemstillingen, om det ut fra dette kan konkluderes med om neurofeedback er effektivt som behandling mot symptomene ved AD/HD.

2.0 METODE

2.2 Valg av metode:

Jeg valgte en kvantitativ metode for å belyse dette tema, og gjorde et litteratursøk for å finne studier som tar for seg neurofeedback som behandling for AD/HD. Basert på mine funn har jeg skrevet denne oppgaven.

2.2 Fremgangsmåte:

Jeg tok utgangspunkt i helsebiblioteket.no, for enklest å finne studier det var mulig å fremskaffe i fulltekst. På grunn av det relativt sparsomme bakgrunns materialet ønsket jeg ikke å søke etter review-artikler, men valgte å konsentrere meg om å finne originalartikler og vurdere disse.

Jeg brukte Swemed for å finne søkeord og MESH-termer, og endte med følgende:

- * AD/HD
- * Attention deficit hyperactivity disorder
- * Neurofeedback
- * EEG biofeedback
- * Electroencephalogram biofeedback

Jeg søkte etter primærstudier i følgende databaser:

EMBASE
PSYCHINFO
MEDLINE/PUBMED
AMED
Cochrane Libraries

Som avgrensinger satt jeg:

Type artikkel: Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og kontrollerte studier (Clinical Trial)

Alder: barn 0 – 18 år

Spesie: menneske

Språk: engelsk

Jeg satt ingen tidsavgrensing. Søket ble avsluttet den 07/02/2011

Jeg fant totalt 103 artikler da jeg søkte med oppgitte søkeord og begrensninger. Basert på abstract valgte jeg så en seleksjon: jeg ekskluderte review artikler og metaanalyser, artikler ikke publisert på engelsk, case studies, og studier som sammenlignet forskjellige neurofeedbackprotokoller. Jeg fant flere kontrollerte forsøk med AD/HDpasienter som kun tok for seg endringer i EEG ved neurofeedback, og ikke omfattet psykometrisk målte endringer, eller endringer i adferd eller symptomer. Disse fant jeg nyttige som bakgrunnsinformasjon, men jeg har ikke inkludert dem i denne studien, da de etter min mening ikke direkte kan kaste lys over den aktuelle problemstillingen. Pilotstudier ble heller ikke inkludert pga lite antall pasienter (<10 pasienter).

3.0 RESULTATER

Totalt satt jeg dermed igjen med 9 studier, hvorav 1 er en randomisert, kontrollert studie, 6 er kliniske studier med en kontrollgruppe, og 2 kliniske studier uten kontroll. Studiene er sammenfattet i tabell 2.

Studie, år,	Design	Deltakere	Undersøkelsesmetoder	Antall treningsøkter	Kontroll	frafall	Resultater		
Gebensleben et al, 2009	RCT	102; 8 – 12 år	DSM IV-baserte spørreskjema Vurderingsskala	36 økter á 2x50 min	Combuterbasert oppmerksomhetstrening	8	Mindre AD/HDsymptomer, færre eksternalisernde problemer		
Lubar et al, 1995	Ikke-kontrollert studie	1)18;8-19 år 2)13 3)10	DSM-III-R-baserte spørreskjema psykometrisk testing QEEG vurderingsskala intelligenstesting	40; á 50 min	Ingen	0	1)Forbedring psykometrisk test QEEG normalisering – forbedring i QEEG assosiert med bedring av TOVA 2)ingen bedring av adferd målt med vurderingsskala 3) forbedret skåre intelligenstest		
Rossiter, La Vaque et al, 1995	Kontrollert klinisk studie	46; 8 – 21 år	DSM-III-R-baserte spørreskjema Intelligenstest psykometrisk testing	20, á 45-50 min, over 4-6 uker	Metylfenidat eller dextroamfetamin	0	Bedring psykometrisk test færre adferdsproblemer		
Linden et al 1996	Kontrollert randomisert studie	18 stk, 5 – 15år	DSM IV-baserte spørreskjema psykometrisk testing Vurderingsskala Intelligenstest	40 á 45 min, over 6 mnd	Venteliste, ingen behandling	0	Høyere IQ økt oppmerksomhetsevne		
Monastra, Monastra og George, 2003	Kontrollert studie	100; 6-19 år	DSM IV-baserte skjema Psykometrisk testing Vurderingsskala QEEG	34 – 45; á 30-40 min, over 1 år	Multimodalbehandling (som eksperimentgruppen, men uten nevrofeedback)	0	Bedring vurderingsskala, TOVA QEEG normalisering Kun biofeedbackgruppe viste bedring etter washout		
Fuchs, Birbaumer et al, 2003	Kontrollert studie	34; 8-12 år	DSM IV-baserte skjema psykometriske tester vurderingsskala Intelligenstest	36; á 30-60 min, over 12 uker	metylfenidat	1	Bedring psykometrisk test og AD/HDsymptomer begge grupper. Liten bedring i IQ		

Heinrich et al, 2004	Randomisert, kontrollert studie	22; 7–13 år	DSM IV- og ICD 10-baserte skjema psykometriske tester (Ikke TOVA)	25; å 50 min, over 3 uker	ventelistegruppe	0	Bedring (ca 25%) av vurderingsskala i NFgruppen. Ingen bedring i kontrollgruppa Endret SCP-mønster	
Strehl et al, 2006	Ikke-kontrollert studie	25	DSM IV-baserte skjema intelligenstag vurderingsskala psykometriske tester (ikke TOVA) QEEG	30; opptil 60 min	ingen	2	Forbedring i adferd målt ved vurderingsskala Mindre hyperaktivitet og impulsivitet Bedre sosial adferd Oppnådd evne til å regulere SCP samsvarte med positiv endring i oppførsel/symptomer	
Drechsler et al, 2007	Kontrollert studie, delvis randomisert	30; 9-13 år	DSM IV- og ICD 10-baserte skjema ratings scales intelligenstag nevropsykologisk psykometriske tester (ikke TOVA)	30; å 45 min	gruppetreningsprogram	0	Mindre uoppmerksomhet og bedre kognitiv funksjon for NFgruppen. I begge grupper bedring i psykometriske tester og adferdsparametre.	

Tabell 2

4.0 DISKUSJON

4.1 De enkelte studier

Randomiserte kontrollerte studier regnes som gullstandard ved innhenting av evidens for effekt av behandling, og jeg skal derfor ta for meg den ene RCT for seg. De øvrige studiene presenteres i kronologisk rekkefølge.

RCT

1)

Hos Gevensleben et al (2009) randomiseres 102 barn til henholdsvis neurofeedbackbehandling og computerbasert oppmerksomhetstrening (COT). Effekt ble målt med psykometrisk testing, vurderingsskala og QEEG-scanning, diagnose stilt på bakgrunn av DSM IV-baserte skjema. Studien viste at neurofeedbackbehandling ga bedre effekt enn COT på samtlige målte variabler, med effektstørrelse på mellom 0.30 og 0.60. Oppfølging av pasientene (N = 61) etter 6 mnd ble publisert i en egen artikkel samme år. Den viser at effekten av biofeedback varer.

Øvrige forsøk

1)

Lubar, 1995; 3delt studie hvor hhv 18, 13 og 10 pasienter undergår intensiv (daglig) neurofeedbackbehandling over noen måneder, med det mål å undersøke effekt av neurofeedback på 1) TOVAskåres, 2) adferdsparametre og 3) IQ. Pasientene undersøkes med TOVA, QEEG, ratings scales for AD/HDadferd og intelligenstest, etter diagnostisering med DSM III-R-baserte diagnoseverktøy. Det er ingen kontrollgruppe og pasientene hentes fra en pasientpopulasjon som allerede får neurofeedbackbehandling for AD/HD. Behandling fører til endring i QEEG, forbedrede TOVAskåres og økt IQ, men ingen signifikant bedring i symptomskåre målt med vurderingsskala (ADDES).

2)

I sin studie fra 1995 sammenligner Rossiter og La Vaque neurofeedbackbehandling med medisinsk behandling. 46 pasienter mellom 8 og 21 år rekrutteres fra en av to psykiatriske poliklinikker, og deles i to grupper (hver med N = 23) etter ønske om behandling. Diagnose etableres og målevariabler samles inn ved hjelp av DSM IV-baserte spørreskjema, vurderingsskala, intelligenstest og psykometrisk test (TOVA). Ved studiens ende ble det funnet signifikant forbedring i alle fire søyler av TOVA og færre adferdsproblemer målt ved vurderingsskala.

3)

Linden et al utførte i 1996 en studie hvor de sammenligner neurofeedbackbehandling (N = 9) med venteliste, dvs ingen behandling (N = 9). DSM-IVbaserte spørreskjema, IQ-testing og vurderingsskala brukes for å vurdere effekt av behandling vs kontroll. Pasientene randomiseres til de to gruppene. Økning i IQ og reduksjon i målinger for uoppmerksomhet, samt redusert utslag på vurderingsskala for hyperaktivitet (dog ikke statistisk signifikant) ble funnet i behandlingsgruppen, mot ingen endring i kontrollgruppen.

4)

Monastra, Monastra og George undersøker i 2002 effekten av sentralstimulerende, EEGbiofeedback og foreldrestil på primærsymptomene ved AD/HD. 100 barn fra 6- 19 år deltok og ble etter foreldrenes ønske om behandlingsform delt i to grupper; en som mottok sentralstimulerende medikament, opplegg for foreldreveiledning og skolerettet intervensjon; og en som mottok det samme, og i tillegg nevrofeedbackbehandling. Undersøkelser ble gjort vha psykometrisk testing, vurderingsskala og QEEG, diagnose satt ved bruk av DSM IV-baserte skjema. Målinger ble foretatt umiddelbart etter studieslutt, og etter en uke uten medisiner («wash-out»). Begge gruppene viste klare forbedringer på TOVA og vurderingsskala etter behandling. Biofeedbackgruppen viste endring i QEEG i retning av et 'normalt' EEGbilde. Bare pasientene i biofeedbackgruppen viste forbedring i TOVA og QEEG når disse ble gjentatt etter en uke uten medisiner, og av disse bare pasientene som hadde lært å regulere QEEG.

5)

Fuchs, Birbaumer et al sammenligner i sin studie fra 2003 effekten av EEG biofeedback og behandling med methylphenidat. Studien henter pasienter (N= 34) blant barn henvist til en pediatrik poliklinikk sør i Tyskland. Barna ble fordelt på to grupper etter foreldrenes ønske om behandling. Standardiserte diagnose- og måleverktøy ble brukt. Begge intervensjonene ble funnet å effektivt redusere AD/HD symptomatologi; både TOVA og vurderingsskala viste bedring hos begge grupper. På grunn av for lite utvalg kunne dog ikke ekvivalens bevises.

6)

Heinrich et al (2004) publiserte en kontrollert studie hvor de evaluerte effekten av nevrofeedbacktrening av SCP. 21 barn ble delt i to grupper, hvorav en (N = 13) mottok nevrofeedbackbehandling rettet mot opptrening av SCP, mens kontrollgruppen (N= 9) var såkalt ventelistegruppe, og fikk ingen behandling. Diagnostisering og undersøkelse ble gjort med standardiserte verktøy. Barn som sto på medisiner fortsatte med disse i samme dosering. Behandlingen viste forbedring i vurderingsskala hos intervensjonsgruppen, men ikke hos kontrollgruppen. Forbedringen samsvarte med pasientenes evne til å regulere SCP. Oppfølging etter 3 mnd viste stabilitet av effekt over tid, uten boosterøkter.

7)

Strehl et al utførte i 2006 en studie hvor de undersøker effekt av SCP-trening hos 25 barn med AD/HD rekruttert fra en psykiatrisk poliklinikk og fra privat psykiatrisk praksis. Undersøkelse og diagnostisering utføres vha standardiserte verktøy. Adferdsproblemer var signifikant redusert ved post-test-undersøkelse. Grad av bedring viste klar relasjon til oppnådd evne til kortikal selvregulering. Økt skåre på intelligenstesting og på skåre for oppmerksomhet var signifikant. Oppfølgingstest etter 6 måneder ble utført på alle barna og viste stabilitet av målt effekt.

8)

Drechsler et al utfører i 2007 en studie som forsøker å stadfeste spesifisiteten av SCP-trening for AD/HD, ved å sammenligne nevrofeedbackbehandling med et gruppetreningsprogram, og parallelt sammenligne graden av observert forbedring med oppnådd kontroll over kortikal aktivitet. N = 30 Standardiserte verktøy for diagnostikk og undersøkelse ble brukt. Begge intervensjonene ga bedring på inattentiveness og kognitive funksjoner, men NF mer enn gruppetrening. For nevropsykologiske mål var effekten på gruppenivå lik. En subgruppe lyktes i å etablere kortikal selvregulering, dette viste moderat sammenheng med bedre resultater. Støttende foreldre viste seg å være avgjørende for graden av utbytte av nevrofeedback.

4.2 Generell diskusjon

Først noen generelle betraktninger om de omtalte studiene.

Diagnosetiseringsprosess og måleinstrumenter

Jeg har i beskrivelsen ikke gått i detalj om metoder for å diagnostisere AD/HD, og heller ikke om måleverktøyene som er brukt for å vurdere symptomer. Alle studiene oppgir informasjon om diagnostiseringsprosessen i større eller mindre detalj; Ideelt sett skulle diagnosen settes av mer enn én uavhengig instans; dette er gjort hos Fuchs (2003), Drechsler(2007) og Gebensleben (2009). I alle de øvrige studiene, er det presisert hvilke diagnostiseringskriterier som ligger til grunn, og hos de fleste hvor informasjonen er hentet fra. Alle studiene bruker oppgir å bruke enten DSM-III-R eller DSM-IV og ICD 10-kriterier for å stille diagnosen. Studier viser en stor nok grad av overlapp mellom DSM-III-R og DSM-IV til at dette ikke er vesentlig (Morgan, 1996). Alle bruker i tillegg andre måleverktøy som også måler funksjoner affisert ved AD/HD. Med bakgrunn i dette har jeg regnet dette første trinnet i utvelgelsesprosessen som samlet sett solid.

En overvekt av studiene jeg referer til bruker TOVA som psykometrisk måleverktøy (N = 6) – TOVA er et anerkjent verktøy som er sensitivt for svakheter i oppmerksomhet og er funnet å skille godt mellom barn med AD/HD og normale kontroller (Forbes, 1998), er sensitivt for effekt av både sentralstimulerende og nevrofeedback og lite sårbart for brukerfeil. I de tyske studiene brukes andre psykometriske tester. Ingen informasjon om deres spesifisitet eller sensitivitet er oppgitt. Intelligenstestene som er brukt er KBIT (N = 2) og WISC (N = 4) i forskjellige versjoner. De er sammenlignbare ihh til sensitivitet og spesifisitet. Behaviour vurderingsskala brukt er IOWA-Conners, SNAP, ADDES og FBB-HKS (tysk versjon, basert på DSM IV) brukt. Samlet sett holder alle måleverktøyene høy standard og er sammenlignbare med hveandre, og det er ingen grunn til å tvile på validiteten av funnene.

Eksklusjonskriterier

Eksklusjonskriterier er ikke oppgitt i studiene til Rossiter et al, Fuchs et al og Strehl et al, men er ellers satt for de øvrige studiene. Alle ekskluderer alvorlige komorbide lidelser som kan gi opphav til symptomer som dem ved AD/HD.

Demografisk variasjon

Sosioøkonomisk, kulturell og etnisk bakgrunn hos pasientene er bare oppgitt hos, og det er derfor ikke sikkert at de resultatene som er kommet frem her vil gjelde for alle populasjoner. Monastra et al (2002), Fuchs et al (2003) og Gevensleben et al (2009), og oppgir å trekke pasienter fra et stort område, og sosioøkonomiske, kulturelle og etniske faktorer er ikke oppgitt som utvalgs- eller eksklusjonskriterier Gjennomgående er det langt flere gutter enn jenter blant deltagerne, dette reflekterer kjønnsfordeling av AD/HDdiagnose i befolkningen.

Ekstern økonomisk støtte

Linden et al oppgir å ha mottatt et utstyrsstipend av Autogenics Systems som produserer nevrofeedbackutstyr, men angir ikke størrelsen på stipendet. Fuchs et al og Strehl et al har mottatt støtte fra statlige institusjoner til sine studier. Ingen interessekonflikt er oppgitt hos

Monastrat et al, Heinrich et al, Lubar et al eller Rossiter et al. Dreschler et al og Gevensleben et al oppgir å ikke ha noen 'competing interests'.

Teststyrke og effektstørrelser

Med unntak av Monastra et al, Strehl et al og Gevensleben et al, hvor effektstørrelser er oppgitt, er det vanskelig å sammenfatte, og til en viss grad også å vurdere, størrelsen på effekten man har målt. Studiene av Lubar et al og Linden et al har heller ikke oppgitt standarddeviasjoner. Dermed er det heller ikke mulig å regne ut effektstørrelser. Dette er gjort for alle de øvrige studiene i flere metaanalyser. Imidlertid faller det utenfor rammene for min oppgave å foreta sammenligninger og vurderinger av disse beregningene, og langt mindre har jeg kapasitet eller forutsetninger for å kunne gjøre beregningene selv.

Et annet viktig element er hvorvidt studiene inkluderer nok pasienter til at resultatene fra dem er pålitelige. Hos Fuchs (for delmål) er beregninger av teststyrke gjort og funnet adekvat, men ikke oppgitt. Gebensleben har kalkulert at for å oppnå en teststyrke på 0.8 i overkant av 0.5 for primært utfallsmål (>25 % bedring etter vurderingsskala), når man regner med 5% frafallssrate, måtte studien inkludere 100 barn for å nå en teststyrke på 0.8. Monastra et al omfatter like mange pasienter, og vil gi tilsvarende styrke. Rossiter har inkludert 46 pasienter, og selv om dette er flere enn i de fleste andre studiene, så er det ikke sikkert at det er nok. De øvrige studiene angir ingen utregninger.

Samlet opplever jeg den manglende oppgivelse av teststyrke og effektstørrelser som den største svakheten ved mitt utvalg av studier.

Positive funn – god effekt?

Samtlige studier i mitt utvalg viser positive resultater (se tabell.) Studiene har ulike design, og forskjellige tiltak er sammenlignet – alt fra ingen intervensjon, til sentralstimulerende medikament, ulike typer kognitive intervensjoner, og intervensjoner som involverer både medikamentell behandling og kognitiv terapi. Samlet sett vil jeg hevde at studiene jeg har valgt ut er solide med henblikk på utførelse i den forstand at de er etterprøvbare. De bruker standardiserte måleinstrumenter og verktøy og tallmaterialet er gjort tilgjengelig. Manglende oppgitte effektstørrelser og beregning av teststyrke gjør det imidlertid vanskelig å bekrefte deres påstander om at behandlingen virkelig har effekt og om funnene er valide.

I Gevensleben et als studie er funnet en effektstørrelse på 0,6 – en størrelse forfatterne oppgir som 'medium' - for primært utfallsmål. Fuchs et al oppgir en effektstørrelse på forbedring i d2 attention endurance test på 0,78, vs 0,90 for metylfenidat, men ikke for forbedring i TOVA eller vurderingsskalaer, og oppgir heller ikke hva som er primært utfallsmål for studien.

Som et delmål ønsket jeg å undersøke hva som er den spesifikke effekten av neurofeedback på symptomer ved AD/HD, dersom en slik effekt kan sies å være funnet. Av studiene jeg har undersøkt er igjen bare studien til Gevensleben et al av en design som gir den evne til å kunne isolere en slik effekt.

Her har man bestrebet seg på å gjøre kontrollgruppa så lik intervensjonsgruppa som mulig, med tilsvarende oppsett for de to behandlingene både i terapeutkontakt, krav til og belønning for innsats, presentasjon av studiene til pasientene og deres verger (begge som eksperimentelle og lovende), like mengder hjemmelekser og samme typer

tilbakemeldingssystem fra skolen. Dette minimerer variablene som ellers kunne gitt utslag på resultatene (tett terapeutkontakt, systematisk bruk av positive forsterkninger, oppmerksomhetstrening, og forventning om effekt). Pasientene randomiseres til en av to sammenlignbare behandlinger. I tillegg har studien inkludert et parameter for å undersøke eventuell placebo-effekt, i form av et spesielt utviklet spørreskjema til foreldre, som kartlegger forventet og opplevd effekt. Dette viste ingen forskjell i foreldrenes holdning til behandlingen barnet mottok. I tillegg viste det at 42% av foreldrene i nevrofeedbackgruppen og 37% av foreldrene i kontrollgruppen ikke kunne si med sikkerhet hvilken type behandling deres barn fikk. Dette gir styrke til påstanden om at placeboeffekt ikke er det som medierer hovedeffekten her. I tillegg søker studien å undersøke hvorvidt måten foreldrene forholder seg til barna på innvirker på resultatet av intervensjon – her er en viktig variabel, som man ikke kan sikre at er lik i begge grupper, kontrollert for. Inkludering av QEEG målt pre- og posttest ville gitt mer tyngde til studien (se under). Totalt sett vil jeg imidlertid si at denne studien og funnene gjort langt på vei lykkes i å isolere en spesifikk effekt av nevrofeedbackbehandling på symptomer hos barn og unge med AD/HD. Effekten er imidlertid ikke så stor (Høyest målte ES = 0.64).

Monastra et als studie er relativt stor, og også her har man forsøkt å holde andre forhold enn variablene man vil studere så like som mulig. Alle pasientene får sentralstimulerende medisin, og begge grupper gjennomgår en grunnopplæringspakke for foreldrene. Skoletilpasning skjer for den enkelte i henhold til tysk lov (med utarbeidelse av individuell opplæringsplan, etc). Når det gjelder spørsmålet om nevrofeedback spesifikke effekt er den imidlertid ikke like nyttig. Det er i sammenligningsgruppen ingen intervensjon som ligner i intensitet, terapeutkontakt eller systematisk positiv tilbakemelding – ettersom dette er elementer som må påregnes å ha en signifikant innvirkning på barn med oppmerksomhetsvansker og adferdsproblemer, gir dette studiet ikke svar på spørsmålet om spesifikk effekt. Ettersom behandling med sentralstimulerende er godt dokumentert, sier lik effekt i de to gruppene høyst at nevrofeedbackbehandling ikke ødelegger effekten av medisinsk behandling... Studien er mest interessant i mine øyne for sin sammenligning av resultatene av post-testing uten medisin, hvor bare nevrofeedbackgruppen opprettholder sine forbedringer, og herunder bare de barna innen denne gruppen som hadde lært å kontrollere theta/betaratio. Dette er en bekreftelse på sammenhengen mellom normalisering av QEEG og bedring av adferd og kognitive funksjoner. Vi ser det samme hos Strehl et al, hvor det er positiv korrelasjon på både adferd og psykometriske tester. Hos Drechsler et al (2007) ses bedring av begge variabler hos de pasientene som lykkes i å oppnå kortikal selvregulering. Det antyder at nevrofeedback har en generaliserings- eller læringseffekt, som gjør den meget mer interessant i sammenligning med medikamentell behandling.

De to andre studiene, Fuchs et al og Rossiter et al, som sammenligner medisinsk behandling med nevrofeedback finner imidlertid at nevrofeedback har effekt tilsvarende sentralstimulerende; her mottar pasienten i hovedsak én behandling, og dette indikerer at hovedbehandlingen er virksom. Placeboeffekten, som man ikke kan utelukke pga manglende randomisering, angis ofte å være rundt 30% ved all intervensjon – om den er virksom her så kan ikke effekten målt forklares ved hjelp av placebo alene. Imidlertid har heller ikke disse kontrollgruppene noen tilsvarende (i intensitet og intensjonalitet, som beskrevet over) intervensjon, og det relative bidraget av selve nevrofeedbackbehandlingen er vanskelig å stadfeste.

Drechsler et al sammenligner nevrofeedback med en kognitiv intervensjon i form av

gruppebasert terapi. Studien inkluderer en oppfølgingsdel, hvor det vises at resultatene er stabile etter 6 måneder.

Her er ikke forholdene holdt så like for intervensjons- og kontrollgruppen, men forfatterne oppgir at de var sammenlignbare i henhold til tid og intensitet. Medisinerte pasienter fantes i begge grupper, og beregninger ble gjort for å kontrollere for dette. Her kan man altså tenke seg at man ser en reell effekt av selve neurofeedbackbehandlingen. Som nevnt over fant man best resultater hos en liten gruppe Good Responders som lærte å regulere kortikal aktivitet. Man kunne også registrere en effekt av foreldrenes deltagelse, som dermed kunne skilles fra neurofeedbackeffekten. Også her er liten pasientgruppe og bare delvis randomisering svakheter. Forfatterne stiller seg også spørsmålet i retrospekt om en annen terapiform skulle vært brukt som kontroll, for å sikre enda likere forhold.

De øvrige ikke-kontrollerte studiene jeg har inkludert, samt studiene med ventelistegruppe som ikke mottar noen behandling, (N = 5) bidrar naturligvis ikke til å klargjøre den spesifikke effekten av neurofeedback hos denne populasjonen. De frembringer allikvel interessant informasjon, og erfaringer som kan komme til nytte under utforming av fremtidige studier.

Strehl et al viser varighet av effekt ved oppfølging etter 6 måneder, og støtter teorien om en generaliseringseffekt. Lubar et al (1995) sine resultater indikerer at barn i forskjellige aldersgrupper kan ha nytte av forskjellige protokoller. Drechsler et al viser sammenheng med foreldrestøtte under neurofeedbackbehandling, spesielt for SCP-protokollen som er vanskeligere å mestre enn theta/betatrening.

Rossiter et al viser effekt av kun 20 økter med neurofeedback, mens tidligere studier har antydnet av mellom 40 og 60 økter trengs for å vise effekt. Dette vil kunne ha stor betydning for kostnaden av neurofeedback vs medikamentell behandling i en per-dags-dato kost/nytt-analyse.

5.0 OPPSUMMERING/KONKLUSJON

Så: Er neurofeedback effektiv behandling for symptomer ved AD/HD hos barn og ungdom?

Svaret på dette spørsmålet, med utgangspunkt i dagens krav til evidensbasert medisin, er å finne i det magre resultat av mitt opprinnelige søk: bare én RCT. Neurofeedbackbehandling for AD/HD er rett og slett ikke godt nok undersøkt. Mengden av studier er ikke hovedproblemet, men kvaliteten på undersøkelsene gir ikke grunnlag for å endre dagens behandlingspraksis.

Neurofeedback har vært sett på som en av de mer lovende alternativene for denne nokså utbredte lidelsen. Jeg tror at vi med den økende bevissthet hos pasienter og pårørende rundt medisinbruk og mulige langtidsbivirkninger, og dagens sterke fokus på hjernen som et plastisk organ med stor endringskapasitet, vil se at interessen for neurofeedback bare vil fortsette å stige i årene som kommer. Behandlingsformen har vært kjent og brukt i snart 30 år, er etablert i mange land, også i Norge, og er allerede millionindustri på verdensbasis. Jeg mener derfor bestemt at det er både i samfunnet og pasientenes interesse at man forsøker å bringe på det rene om denne behandlingen er effektiv eller ikke. Mange spørsmål er fremdeles ubesvarte.

Fremtidige undersøkelser av denne behandlingsformen bør derfor favne over flere felt.

- I første omgang trengs replikasjon av Gevensleben et al studie, og flere RCT av tilstrekkelig størrelse og god design, for å verifisere at behandlingen er både effektiv og spesifikk.
- Dernest bør neurofeedback sammenlignes med dagens behandling, i bedre og større studier enn de som er utført hittil, for å få fram hvorvidt neurofeedback er ekvivalent med eller endog overlegen medisinsk behandling.
- Spørsmålet om hvilke pasientgrupper som kan ha nytte av behandlingen, og hvorvidt forskjellige protokoller fungerer for forskjellige pasientgrupper må undersøkes. Det vil i denne sammenheng også være av interesse å undersøke om de med manglende effekt av medisinsk behandling kan hjelpes med neurofeedback.
- Et siste punkt vil være utvikling av kost/nytteanalyser for neurofeedbackbehandling vs dagens praksis: En bedre dokumentasjon – i form av lengre tids oppfølging – vil bringe på det rene om det faktisk foreligger en generaliserings- og læringseffekt slik teorien bak neurofeedback postulerer; dette vil kunne ha store konsekvenser, ikke minst økonomisk.

Det er et viktig poeng at man nå setter igang studier som er av tilstrekkelig størrelse og kvalitet til å belyse spørsmålet om effekt ordentlig; flere små, ikke-randomiserte, ukontrollerte forsøk eller case studies vil ikke kunne gi svar på dette overordnede spørsmålet.

Litteratur

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4. utg.

Andersson, H.A., Ådnanes, M., Hatling, T. Rapport STF78 A045012 - Nasjonal kartlegging av tilbud om diagnostisering og helhetlig behandling av barn og ungdom med hyperkinetiske forstyrrelser/AD/HD. SINTEF, 2004

Barkley RA, Biederman J: Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Sep;36(9):1204-10

Barkley, R. A., og Murphy K, Barkley Home and School Situations Questionnaires. "Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Workbook, Second Edition" (1998) by (Guilford Publications, New York)

Biederman, Joseph; Newcorn, Jeffrey; Sprich, Susan: Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders . *The American Journal of Psychiatry*; May 1991; 148, 5 pg. 564

Biederman, J., Faraone, S., Mick, E., Williamson, S., Wilens, T., Spencer, T., Weber, W., Jetton, J., Kraus, I., Pert, J., and Zallen J: Clinical Correlates of AD/HD in Females: Findings From a Large Group of Girls Ascertained From Pediatric and Psychiatric Referral Sources . *J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry*, 1999, 38(8):966-975

Biederman J. Advancing the neuroscience of AD/HD: attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1215–1220

Bush, G., Valera, E. and Seidman L: Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1273-84

Castellanos et al: Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 2002;288(14):1740-1748.

Cherland, E., Fitzpatrick, R., : Psychotic Side Effects of Psychostimulants: A 5-Year Review , *Can J Psychiatry*, Vol 44, October 1999

Clarke, A., Barry, R., R. McCarthy and M. Selikowitz; EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 112 (2001), pp. 2098–2105

Clarke, R. Barry, R. McCarthy and M. Selikowitz; EEG differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology* 38 (2001), pp. 212–221

Conners, Keith: the Conners' Vurderingsskalas-Revised (CRS-R), Multi-Health Systems Inc

Drechsler R., Straub, M., Doehnert, M., Heinrich, H., Steinhausen H. og Brandeis, D., : Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD). Behavioural and Brain Functions, 3:35, 2007

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005 Jun 1;57(11):1313-23

Forbes, G: Clinical utility of the test of variables of attention (TOVA) in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychology, Volume 54, Issue 4, pages 461–476, June 1998

Fuchs, T., Niels Birbaumer, Werner Lutzenberger, John Gruzelier og Jochen Kaiser: Neurofeedback treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A comparison with methylphenidate. Applied Psychophysiology and Biofeedback, vol 28, no 1, 2003

Gershon, Jonathan: A Meta-Analytic Review of Gender Differences in AD/HD. Journal of Attention Disorders January 2002 vol. 5 no. 3 143-154

Gevensleben, h., Birgit Holl, Bjørn Albrecht, Claudia Vogel, Dieter Schlamp, Oliver Kratz, Petra Studer, Aribert Rothenberger, Gunther Moll og Hartmut Heinrich: Is neurofeedback an efficacious treatment for AD/HD? A randomised controlled clinical trial. Journal of Child Psychology and Psychiatry 50;7, 2009, pp 780 – 789

Grøholt, B., Sommerschild, H., & Garløv, I. (2001). Lærebok i barnepsykiatri. Hyperkinetiske forstyrrelser (side 131-147). Universitetsforlaget, 2001

Heinrich, H., Gevensleben, H., Freisleder, F.J., Moll, G.H., & Rothenberger, A: Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. Biological Psychiatry, 55, 772– 775. 2004

Hermens DF, Williams LM, Clarke S, Kohn M, Cooper N, Gordon E: Responses to methylphenidate in adolescent AD/HD: evidence from concurrently recorded autonomic (EDA) and central (EEG and ERP) measures. Int J Psychophysiol. 2005 Oct;58(1):21-33.

Hermens, D., Rowe, D., Gordon, E., and Williams, L.: Integrative neuroscience approach to predict AD/HD stimulant response, Expert Review of Neurotherapeutics, May 2006, Vol. 6, No. 5, Pages 753-763

Høvik H.F., K J Plessen: Emosjonsregulering og motivasjon hos barn med AD/HD, Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130:2349-52

John, E., H. Ahn, L. Prichep, M. Trepetin, D. Brown, H. Kaye: Developmental Equations for the Electroencephalogram. Science, New Series, Vol. 210, No. 4475 (Dec. 12, 1980), pp. 1255-1258

Kraina, A., and Castellanos, F.X.: Brain development and AD/HD. Clinical Psychology Review Volume 26, Issue 4, August 2006, Pages 433-444

Linden, M., Thomas Habib and Vesna Radojevic: A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behaviour of children with Attention Deficit Disorder and Learning Disabilities. *Biofeedback and Self-Regulation*, vol 21, no 1. 1996

Lubar, J, Michie Odle Swartwood, Jeffery N. Swartwood and Phyllis H. O'Donnell: Evaluation of the Effectiveness of EEG Neurofeedback Training for AD/HD in a Clinical Setting as measured by changes in T.O.V.A scores, Behavioural Ratings, and WISC-R Performance.

Modigh K, Berggren U, Sehlin S: Stor risk för DAMP/AD/HD-barn att bli missbrukare senare i livet, *Läkartidningen*. 1998 Nov 18;95(47):5316-9.

Monastra VJ, Lubar JF, Linden M: The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology*. 2001 Jan;15(1):136-44.

Monastra V, Donna Monastra og Susan George: The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback and Parenting Style on the Primary Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol 27, no 4, 2002

Morgan, A., Hynd, G.W, Riccio, C., Hall, J: Validity of *DSM-IV* AD/HD Predominantly Inattentive and Combined Types: Relationship to Previous *DSM* Diagnoses/Subtype Differences. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* Volume 35, Issue 3, March 1996, Pages 325-333

Myhr K.: Atomoksetin i behandling av AD/HD *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006 Feb 9;126(4):457-8

Nasjonalt folkehelseinstitutt: SSB Reseptregisteret 2004–2008- The Norwegian Prescription Database 2004– 2008, Rapport 2009:2,

Nissen, S.: AD/HD Drugs and Cardiovascular Risk, *N Engl J Med* 2006; 354:1445-1448 April 6, 2006

Polanczyk, G, Silva de Lima, M., Lessa Horta, B., Biederman, J., Rohde, L.A.: The Worldwide Prevalence of AD/HD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry* 164:942-948, June 2007

Rossiter, T and Theodore La Vaque: A Comparison of EEG Biofeedback and Psychostimulants in Treating Attention Deficit /Hyperactivity Disorders. *Journal of Neurotherapy*, vol 1, no. 1, 1995

Sherlin, L., Arns. M., Lubar, J., Sokhadze, E: A position paper on neurofeedback for the treatment of ADHD, *Journal of Neurotherapy*, 14:66–78, 2010

Snyder, S., and James R. Hall: A Meta-analysis of Quantitative EEG Power Associated With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006;23: 441–456

Spencer, Joseph; Joseph Biederman, Eric Mick: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. Volume 7, Issue 1, Supplement,

Pages 73-81 (January 2007)

Strehl, Ute, Ulrike Leins, Gabriella Goth, Christoph Klinger, Thile Hinterberger og Niels Birbaumer: Self-regulation of Slow Cortical Potentials: a new treatment for children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. PEDIATRICS, vol 118, no 5, 2006

Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD, IS-1244, Helsedirektoratet, avd psykisk helse, pb 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo

World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
10th Revision, 2007

Internettressurser:

www.helsebiblioteket.no

www.legemiddelverket.no

www.relis.no

www.legehandboka.no